

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
10 DE 42 37 453 C 1

5 Int. Cl. 5
A61 L 15/44
A 61 M 37/00

21 Aktenzeichen: P 42 37 453.7-45
22 Anmeldetag: 6. 11. 92
43 Offenlegungstag: —
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 19. 8. 93

DE 42 37 453 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co KG,
5450 Neuwied, DE

74 Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 5047
Wesseling

72 Erfinder:

Horstmann, Michael, Dr., 5450 Neuwied, DE; Hahn,
Sylvia, 5413 Bendorf, DE; Meconi, Reinhold,
Dipl.-Ing. (FH), 5450 Neuwied, DE; Klein,
Robert-Peter, 5450 Neuwied, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

EP 04 21 454 A2

54 Transdermales therapeutisches System zur Abgabe von 17- β -Estradiol und Verfahren zu seiner Herstellung

57 Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System enthaltend den Wirkstoff 17- β -Estradiol und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe, mit geschichtetem Aufbau aus einer im wesentlichen feuchtigkeitsundurchlässigen sowie wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, einer oder mehreren Matrixschichten und bei Vorliegen von nichtklebrigen Matrixschichten einer Klebschicht, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die Konzentration des gelösten Estradiols in allen Matrixschichten und bei Vorhandensein einer Klebschicht in dieser zwischen seiner Sättigungskonzentration im trockenen Zustand und seiner Sättigungskonzentration im feuchten Zustand liegt, wobei unter dem Begriff "tröckener Zustand" verstanden wird, daß das Grundmaterial im Gleichgewicht mit einer Gasphase mit weniger als 10% relativer Luftfeuchtigkeit steht und unter dem Begriff "feuchter Zustand", daß das Grundmaterial im Gleichgewicht zu einer Gasphase mit mehr als 90% relativer Luftfeuchtigkeit steht.

DE 42 37 453 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur Abgabe von 17- β -Estradiol und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe über die Haut an den menschlichen Körper.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) sind in der ärztlichen Therapie einer Reihe von Erkrankungen bereits im Markt eingeführt. Auch TTS mit dem Wirkstoff 17- β -Estradiol sind inzwischen als Therapeutikum für Wechseljahrsbeschwerden, neuerdings auch gegen Osteoporose in Handel und in der Therapie erfolgreich.

Die in EP 04 21 454 beschriebenen Systeme enthalten Estradiol in einem wasserquellbaren Acrylatpolymer unter Zusatz von "Kristallisationshemmern" und klebrigmachenden Harzen. Die Beeinflussung der Löslichkeit von Estradiol durch unterschiedliche Wasserdampfspannung wurde jedoch nicht erkannt und demzufolge findet sich auch nicht die Lehre für die korrekte Einstellung der Konzentration von Estradiol.

Ein Nachteil der dem Stand der Technik entsprechenden Systeme ist die Notwendigkeit, sogenannte "Enhancer" verwenden zu müssen. Es handelt sich hier um in der Regel flüssige Zusatzstoffe, die die Resorptionseigenschaften der menschlichen Haut verbessern und damit auch die Aufnahme des Wirkstoffs Estradiol aus einer genügend kleinen TTS-Fläche heraus ermöglichen. Speziell die leicht flüchtigen Enhancer wie das im Falle von Estradiol regelmäßig verwendete Ethanol birgt Probleme der allzu starken Erweichung der Klebschichten von TTS und macht vor allem weitere, raumfordernde Kompartimente im System notwendig, die das TTS unakzeptabel großflächig bzw. dick werden lassen.

Unter Zusatz bestimmter weniger flüchtiger, meist aber auch weniger aktiver Enhancer ist zwar die Herstellung von Matrixsystemen möglich, die den Wirkstoff und die resorptionsverstärkende Komponente in einer oder wenigen monolithischen Schichten enthalten.

US 48 63 738 stellt so ein Beispiel von vielen dar, in denen die Applikation von Wirkstoffen, z. B. Estradiol zusammen mit einem bestimmten Enhancer (hier Glycerinmonooleat) in einer beliebigen TTS-Matrix in beliebiger Konzentration beansprucht wird. Leider ist nach dem Stand der Technik auch mit solchen TTS keine befriedigende Therapie möglich, da entweder die ausgewählten Enhancer zu schlecht hautverträglich sind oder die TTS wegen des noch immer zu geringen Flusses durch die Haut unakzeptabel große Flächen aufweisen müssen. Ein weiteres Problem stellt die Tatsache dar, daß zahlreiche Rezepturvarianten solcher Systeme zur Rekristallisation aus scheinbar unvorhersehbarer Ursache neigen und dabei einen großen Teil ihrer therapeutischen Aktivität verlieren.

Dem Stand der Technik entsprechende Konzentrationsangaben finden sich z. B. in GB 21 38 286 (zwischen 0,01% Estradiol und der Sättigungslöslichkeit im Lösungsmittel), in EP 04 21 454 (0,5% bis 10% im Polymer) oder in BE 8 99 444 (zwischen 20% und Sättigung).

Aufgabe dieser Erfindung ist es daher, ein akzeptabel dünnes und von der Fläche her kleines TTS bereitzustellen, das keine leichtflüchtigen Enhancer enthält, während der Lagerzeit keine Aktivitätsverluste durch Rekristallisation erleidet und dennoch eine hohe flächenbezogene Flußrate ($\text{mg}/\text{cm}^2/\text{h}$) auf der Haut aufweist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß bei einem transdermalen therapeutischen System, enthaltend den Wirkstoff 17- β -Estradiol und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe, mit geschichtetem Aufbau aus einer im wesentlichen feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht, einer oder mehrerer Matrixschichten und gegebenenfalls einer Klebschicht, dadurch gelöst, daß die Konzentration des gelösten Estradiols in allen Matrixschichten und gegebenenfalls in der Klebschicht zwischen seiner Sättigungskonzentration im trockenen Zustand und seiner Sättigungskonzentration im feuchten Zustand liegt, wobei unter dem Begriff "trockener Zustand" verstanden wird, daß das Grundmaterial im Gleichgewicht mit einer Gasphase mit weniger als 10% relativer Luftfeuchtigkeit steht und unter dem Begriff "feuchter Zustand", daß das Grundmaterial im Gleichgewicht zu einer Gasphase mit mehr als 90% relativer Luftfeuchtigkeit steht.

Weitere wertvolle Eigenschaften des transdermalen therapeutischen Systems ergeben sich durch dessen Ausbildung entsprechend den Unteransprüchen, wobei es während der Lagerzeit vorteilhaft eine Gleichgewichtsfeuchte bis zu 40% relativer Luftfeuchtigkeit aufweist. Dabei weisen überraschend alle Matrixschichten und bei Vorhandensein einer Klebschicht diese im Feuchtgleichgewicht mit bis zu 10% relativer Luftfeuchtigkeit eine um mindestens 50% höhere Löslichkeit für den Wirkstoff 17- β -Estradiol auf, als im Feuchtgleichgewicht mit mindestens 90% relativer Luftfeuchtigkeit. Es ist von Vorteil, wenn alle Matrixschichten und bei Vorhandensein einer Klebschicht diese aus einem Acrylsäureestercopolymer mit einer Löslichkeit für den Wirkstoff 17- β -Estradiol zwischen 0,2 und 2,0 (g/g), bestimmt im Feuchtgleichgewicht mit 10% relativer Luftfeuchtigkeit bestehen.

Zweckmäßig enthält eine oder mehrere der Matrixschichten oder bei Vorhandensein einer Klebschicht diese einen oder mehrere Stoffe aus der Gruppe der Tackifier, hautpermeationsverbessernde Zusätze, Füllstoffe, Löslichkeitsverbesserer oder in Wasser quellbare Zusatzstoffe. Dabei können jeweils in einer oder mehreren Schichten der Matrix und/oder einer Klebschicht folgende Komponenten enthalten sein:

Als Bestandteile des Haftklebers klebrigmachende Harze wie Kolophonium und dessen Derivate, Polyterpenharze aus α - oder β -Pinen, aliphatische, aromatische oder alkylaromatische Kohlenwasserstoffharze, Melamin-Formaldehyd-Harze, Phenolharze, Hydroabietylalkohol und deren Gemische.

Als Füllstoffe Carbonate, Phosphate, Silicate, Sulfate und Oxide der Erdalkalimetalle, Zinkoxid, Siliciumoxide, Cellulose und ihre Derivate, Talkum oder Titandioxid, aber auch schwerlösliche Zucker (-derivate), wie zum Beispiel Lactose oder Stärkederivate wie Cyclodextrine.

Als löslichkeitsverbessernde Zusätze bzw. Hautpermeationsverbesserer Acetylaceton, Acetyltributylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Avocadoöl, Baumwollsaatöl, Benzylalkohol, Butylstearat, Cetylactat, Cetylpalmitat, Cetylstearat, Cetylstearylalkohol/Cetylalkohol, Chlorbutanol, Cineol, Decylmethylsulfoxid, Decyloleat, Dibutylphthalat, Diethylenglycolmonoethylether, Diethylphthalat, Diethylesebacat, Diisopropyladipat, Dimethylphthalat, Dimethylsulfoxid, Dioctyladipat, Dipropylenglykol, Glycerinmonooleat, Glycerinmonostearat, Stearylalkohol, Erd-

nußöl, Ethyllactat, Ethyllinolat, Ethyl-(9,12,15)-linolenat, Eugenol, Farnesol, Glycerin, Glycerinacetylester, Glycerinstearat, Glycoldistearat, Glyoxal, Hexadecanol, Hexylenglykol, Vaseline, Petrolatum, Isobutylstearat, Isooctylstearat, Isodecyloleat, Isopropylalanolat, Isopropylmyristat/Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isostearylneopentanoat, Laurinsäurediethanolamid, Limonen, Linolensäure, Linolsäurediethanolamid, Mandelöl, Menthol, Minzöl, Myristyllactat, Myristylmyristat, Myristylstearat, m-Tolylacetat, Nelkenöl, Octyldodecanol, Octylpalmitat, Octylstearat, Ölsäurediethanolamid, Oleylalkohol, Oleyloleat, Olivenöl, Paraffin, flüssig = mineral oil, Petroleum, Pfefferminzöl, Phenylethylalkohol, Isostearinsäure, Octansäure, Propylencarbonat, Propylenglykol, Rizinusöl/hydriert/raffiniert, Safloröl, Squalan, Squalen, Triacetin, Glycerintriacetat, Triethylcitrat, Undecylensäure, Propylenglykol, Propandiol, 1,3-Butylenglykol, (+)-Fenchon, Ammoniumlauryl ethersulfat, Cholsäure, Cholesterol, Kaliumstearat, Lecithin, Glycerolhydroxystearat, Mono- und Diglyceride von Speisefettsäuren, Natriumcaprylat, Natriumlauryl ethersulfat, Na-/K-salze der Speisefettsäuren, Na-laurylsulfat PEG-(2)-stearat, Natriumsulfosuccinat, Polyglycerinester der Speisefettsäuren, Polyoxyethylenalkylether, Cetomacrogol, Polyoxyethylenfettsäuresorbitanester, Propylenglycolstearat, Sorbitanfettsäureester, Stearinsäurediethanolamid.

Als in Wasser quellbare Zusätze wie Stärke und ihre Derivate, Agar-Agar, Alginsäure, Arabinogalactan, Galactomannan, Cellulose und ihre Derivate, Carrageen, Dextran, Tragant und viele andere Gummen pflanzlicher Herkunft, sowie in Wasser lösliche oder quellbare, synthetische Polymere wie Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyacrylsäure oder Polyacrylamid, um nur einige zu nennen. Polypeptide wie Gelatine, Albumin, Kollagen oder Eiklar.

Als Kristallisationsverzögerer Phthalsäureester, Adipinsäureester, Mono-, Di- und Triglyceride, Ester höherer Fettsäuren, langkettige Alkohole und deren Derivate, Derivate des Nonylphenol bzw. des Octylphenol, Derivate von Fettsäuren, Derivate des Sorbit und des Mannit, nichtionogene Tenside, Polyoxyethylenalkylether, Derivate des Rizinusöls, Sitosterin und Polyvinylpyrrolidon sowie weitere dem Fachmann bekannte Stoffe.

Das erfindungsgemäße Prinzip tritt in vergleichbarer Weise auch bei anderen Grundmaterialien für Transdermale Therapeutische Systeme auf. Hierzu ist wichtig vor allem die korrekte Einstellung der Estradiol-Konzentration. Diese muß höher sein als die Sättigungskonzentration im feuchten Zustand, aber niedriger als die Sättigungskonzentration unter trockenen Bedingungen. Zur Herstellung erfindungsgemäßer Systeme sind also vorher experimentelle Löslichkeitsbestimmungen erforderlich.

Da die Wasseraufnahmekapazität von Polymeren höchst unterschiedlich und auch temperaturabhängig ist, würde eine Beschreibung der Zustände "feucht" und "trocken" durch absolute Konzentrationsangaben von Wasser im Grundmaterial die Verhältnisse nicht präzise genug beschreiben. Es ist vielmehr notwendig, den in der Pharmazie üblichen Begriff der Äquivalentfeuchte zu Hilfe zu nehmen. Damit ist die Feuchte bezeichnet, die ein Material im Gleichgewicht mit einer vorgegebenen relativen Luftfeuchtigkeit der Umgebung annimmt. Zweckmäßig wird die Estradiol-Löslichkeitsbestimmung daher in sogenannten Hygrostaten durchgeführt, in denen ein Hilfsmaterial bekannter Äquivalentfeuchte (Salzlösungen, Silicagel, Phosphorpentoxid etc.) gemeinsam mit der Probe in einem nach außen abgeschlossenen Behälter über einige Zeit (Tage bis Wochen) gemeinsam gelagert wird.

Im anliegenden Beispiel 1 wurden praxisnahe Varianten solcher Hygrostaten verwendet, mit deren Hilfe Äquivalentfeuchten von etwa 0 bis 1%, sicher aber unter 10% relativer Luftfeuchtigkeit — trockener Zustand — (Kieselgel) bzw. etwa 97 bis 98% — feuchter Zustand — (sogenannte physiologische Kochsalzlösung) eingesetzt wurden.

Die bei diesen Versuchen anzuwendende Methode der Löslichkeitsbestimmung ist vom Fachmann dem jeweiligen Problem anzupassen. Eine einfache Möglichkeit ist die in Beispiel 1 geschilderte. Hier wurde Testformulierungen mit verschiedenen hohen Wirkstoffbeladungen angefertigt und unter feuchtekontrollierten Bedingungen gelagert. Anschließend wird lediglich visuell oder mikroskopisch entschieden, ob der Wirkstoff nun vollständig gelöst oder aber ausgefällt vorliegt.

Die für den Herstell- und Lagerungsprozeß vorteilhafte Äquivalentfeuchte unter 40% relativer Luftfeuchtigkeit kann außer durch Verwendung des Hygrostaten-Prinzips auch einfach durch hinlängliche Abschirmung (Verpackung) des Gutes von der Umgebungsluft erreicht werden.

Ein Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer TTS ist entsprechend den Merkmalen der Ansprüche 6 bis 8 vorgesehen.

Beispiel 1

Zur Bestimmung der Beeinflussung der Löslichkeit von 17- β -Estradiol durch unterschiedliche Lagerfeuchte wurden zunächst die folgenden wirkstoffhaltigen klebrigen Schichten herangezogen (Schichtdicke übereinstimmend ca. 60 Mikrometer):

- A: Acrylatpolymer mit 0,3% Estradiol
- B: Acrylatpolymer mit 0,45% Estradiol
- C: Acrylatpolymer mit 0,6% Estradiol
- D: Acrylatpolymer mit 0,8% Estradiol
- E: Acrylatpolymer mit 1,0% Estradiol
- F: Acrylatpolymer mit 1,3% Estradiol
- G: Acrylatpolymer mit 2,0% Estradiol
- H: Acrylatpolymer mit 3,0% Estradiol

Die Schichten wurden zum Schutz der Oberflächen zwischen eine 15 Mikrometer dicke PETP-Membran und einen Glas-Objektträger (76 x 26 mm) luftblasenfrei kaschiert.

Die Muster wurden mit der nötigen Feuchteregeleinrichtung (s. u.) in siegelfähigen Verbundpackstoff (Papier/Aluminium/Ethylenvinylacetat) eingesiegelt und bei Raumtemperatur ein Jahr lang gelagert.

Feuchteregeleinrichtungen:

1. "Feucht": eingelegter Streifen Vlies, getränkt mit ca. 1 ml 0,9% Natriumchloridlösung in Wasser
2. "Trocken": ca. 10 Körnchen Blaugel, ca. 1 g

Da jede Probe A—H unter beiden Bedingungen gelagert wurde, ergaben sich 16 verschiedene Beobachtungsmuster.

- 10 Nach Ablauf der Lagerfrist wurden die Muster auf Ausfällungen des Wirkstoffes untersucht. Dabei wurden nur flächenhaft auftretende, mikroskopisch einwandfrei erkennbare Kristalle als "Rekristallisation" gewertet.

Wirkstoffgehalt Befund "trocken"

Befund "feucht"

15	0,3% Estradiol vollständig gelöst	vollständig gelöst
	0,45% Estradiol vollständig gelöst	vollständig gelöst
	0,6% Estradiol vollständig gelöst	Fällung
	0,8% Estradiol vollständig gelöst	Fällung
20	1,0% Estradiol vollständig gelöst	Fällung
	1,3% Estradiol vollständig gelöst	Fällung
	2,0% Estradiol Fällung	Fällung
	3,0% Estradiol Fällung	Fällung

- 25 Der Konzentrationsbereich, in welchem das erfindungsgemäße Prinzip genutzt werden kann, liegt also zwischen 0,6 und 1,3% Estradiol (g/g).

Beispiel 2

Herstellung eines erfindungsgemäßen Systems

- 30 1,0 g 17- β -Estradiol
- 60,0 g Cariflex® TR 1107 (Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymer)
- 138,0 g Foral® 85 (thermoplastisches Esterharz aus Kolophoniumderivaten)
- 35 200,0 g Benzin (Siedebereich 80 bis 100°C)

werden bei Raumtemperatur in einem zylindrischen Glasgefäß bis zum Erreichen einer gleichmäßigen Suspension gerührt und anschließend auf einer kontinuierlich arbeitenden Beschichtungsanlage auf 100 Mikrometer dicke, siliconisierte Polyesterfolie so beschichtet, daß eine Schichtdicke von 100 g/m² (bezogen auf den lösemittelfreien Anteil) resultiert.

- 40 Der Ausstrich wird jeweils 4 Minuten lang bei 40°C, 60°C, 80°C und bei 120°C getrocknet. Sofort wird eine 15 Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter Walzendruck auf die getrocknete Schicht aufgelegt (zuka-schiert).

Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden transdermale Systeme von 16 cm² erhalten.

- 45 Mit dem erfindungsgemäßen transdermalen Therapie-System werden folgende vorteilhafte Wirkungen erzielt:

- gute Resorptionseigenschaften der menschlichen Haut,
- gute Hautverträglichkeit,
- 50 — ausreichender Wirkstofffluß durch die Haut bei akzeptabler Fläche (cm²) des TTS,
- keine Rekristallisation des Wirkstoffs während der Lagerung.

Patentansprüche

- 55 1. Transdermales therapeutisches System enthaltend den Wirkstoff 17- β -Estradiol und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe, mit geschichtetem Aufbau aus einer im wesentlichen feuchtigkeitsundurchlässigen sowie wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, einer oder mehreren Matrixschichten und bei Vorliegen von nicht-klebrigen Matrixschichten einer Klebschicht, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des gelösten Estradiols in allen Matrixschichten und bei Vorhandensein einer Klebschicht in dieser zwischen seiner Sättigungskonzentration im trockenen Zustand und seiner Sättigungskonzentration im feuchten Zustand liegt, wobei unter dem Begriff "trockener Zustand" verstanden wird, daß das Grundmaterial im Gleichgewicht mit einer Gasphase mit weniger als 10% relativer Luftfeuchtigkeit steht und unter dem Begriff "feuchter Zustand", daß das Grundmaterial im Gleichgewicht zu einer Gasphase mit mehr als 90% relativer Luftfeuchtigkeit steht.
- 60 2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es während der Herstellung und Lagerung eine Gleichgewichtsfeuchte bis zu 40% relativer Luftfeuchtigkeit aufweist.
- 65 3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß alle Matrixschichten und bei Vorhandensein einer Klebschicht diese im Feuchtegleichgewicht mit bis zu 10%

relativer Luftfeuchtigkeit eine um mindestens 50% höhere Löslichkeit für den Wirkstoff 17- β -Estradiol aufweist als im Feuchtegleichgewicht mit mindestens 90% relativer Luftfeuchtigkeit.

4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß alle Matrixschichten und bei Vorhandensein einer Klebschicht diese aus einem Acrylsäureestercopolymer mit einer Löslichkeit für den Wirkstoff 17- β -Estradiol zwischen 0,2 und 2,0% (g/g), bestimmt im Feuchtegleichgewicht mit 10% relativer Luftfeuchtigkeit.

5. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Matrixschichten oder bei Vorhandensein einer Klebschicht diese einen oder mehrere Stoffe aus der Gruppe der Tackifier, hautpermeationsverbessernde Zusätze, Füllstoffe, Löslichkeitsverbesserer oder in Wasser quellbare Zusatzstoffe enthält.

6. Verfahren zu Herstellung des transdermalen therapeutischen Systems nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei Raumtemperatur der Wirkstoff zusammen mit Bestandteilen der Matrixschicht bzw. der Klebschicht sowie mit einem oder mehreren Zusatzstoffen aus der Gruppe der Tackifier, hautpermeationsverbessernde Zusätze, Füllstoffe, Löslichkeitsverbesserer und/oder in Wasser quellbare Zusatzstoffe bis zum Erreichen einer gleichmäßigen Suspension gerührt und anschließend auf eine dehävis ausgerüstete Folie so beschichtet werden, daß eine vergleichsweise dünne Schichtdicke resultiert, worauf der Aufstrich jeweils einige Minuten lang bei stufenweise gesteigerten Temperaturen, zuletzt bei ca. 120°C, getrocknet wird und auf die getrocknete Schicht unverzüglich eine Abdeckfolie luftblasenfrei unter Walzendruck aufgelegt und diese damit zukaschiert wird, wonach schließlich einzelne transdermale Systeme von definierter Fläche ausgestanzt werden.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung der dehävis ausgerüsteten Folie mit einer Beschichtungsmasse von ca. 100 g/m² bezogen auf den lösungsmittelfreien Anteil aufgetragen wird.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung der Schicht jeweils ca. 4 Minuten lang bei 40°C, 60°C, 80°C und 120°C durchgeführt wird.